

Aus der Augenklinik der Universität Erlangen
Direktor: Prof. Dr. E. Schreck

ZINKAUSSCHEIDUNG IM URIN BEI PIGMENTDEGENERATION
DER NETZHAUT

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Friedrich-Alexander-Universität
zu Erlangen

vorgelegt von
Horst B r u n n e r
aus Nürnberg

Erlangen 1967



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Augenklinik der Universität Erlangen

Direktor: Prof. Dr. E. Schreck

ZINKAUSSCHIEDUNG IM URIN BEI PIGMENTDEGENERATION

DER NETZHAUT

Inaugural - Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Friedrich-Alexander-Universität

zu Erlangen

vorgelegt von

Horst Brunner

aus Nürnberg

Erlangen 1967

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan:

Referent:

Coreferent:

Tag der mündlichen Prüfung:

Meinen Eltern in Liebe und Dankbarkeit gewidmet

Inhaltsübersicht

=====

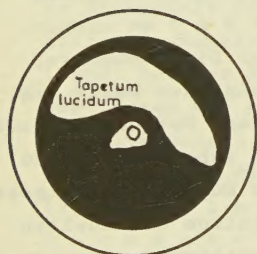
Seite

<u>Einleitung</u>	1
<u>Problemstellung</u>	3
<u>Methode</u>	4
Probenvorbereitung	5
Prinzip der Atom-Absorptions-Spektrophotometrie	5
Meßinstrument	6
Photographie des AAS 303	7
<u>Eigene Untersuchungen</u>	8
Reinigung der Geräte	8
Zinkgehalt des Sedimentes beim Zentrifugieren der Urinproben	8
Eichlösungen und Eichkurve	9
Fehlerrechnung	11
Messungen über mehrere Tage an einer Einzelperson	11
Vergleichende Untersuchungen von Patienten mit Pigmentdegeneration und von Gesunden	14
Differenzierung der einzelnen Formen der Pigmentdegeneration bei den 52 untersuchten Patienten	14
Tabellen mit den Meßergebnissen	15
Graphische Darstellung der Mittelwerte aller Gruppen	20
Ergebnis der eigenen Untersuchungen	21
<u>Zink-Stoffwechsel</u>	22
Auge	22
Physiologisches und pathologisches Vorkommen von Zink in anderen Organen	24
Pankreas - Insulin - Diabetes	26
Aufnahme - Ausscheidung - Blut	28

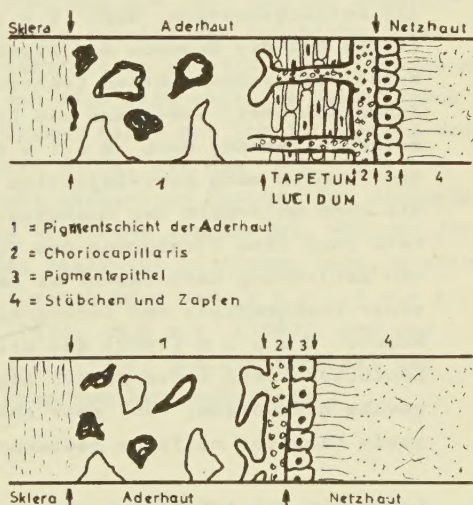
<u>Besprechung</u>	31
Altersvergleich in der Harnzinkausscheidung..	31
Geschlechtsvergleich in der Harnzinkausscheidung	32
Vergleich der Harnzinkausscheidung von Kranken mit Pigmentdegeneration und von Gesunden.	33
Graphische Darstellung der prozentualen Verteilung der Tagesharnzinkausscheidung	36
Graphische Darstellung der mittleren Tagesharnzinkausscheidungen der einzelnen Personen	37
Ergebnis der Berechnungen	38
Folgerungen aus dem Ergebnis der Berechnungen	38
Andere Überlegungen zur Ätiologie der Pigmentdegeneration	39
<u>Zusammenfassung</u>	41
<u>Literaturhinweise</u>	42

ZINKAUSSCHEIDUNG IM URIN BEI PIGMENTDEGENERATION DER NETZHAUT

Zu den Organen mit hohem Zinkgehalt gehört, wie als erste M. und G. L e i n e r (1941) an der Aderhaut von Knochenfischen nachgewiesen haben, auch das Auge. W e i t z e l und Mitarb. (1956) fanden überaus hohe Zinkwerte in der Aderhaut von Seehunden. Aufgrund vergleichender Untersuchungen an den Aderhäuten von Carnivoren und Herbivoren sowie auch an denen albinotischer und normalpigmentierter Kaninchen schrieben sie den hohen Zinkgehalt dieses Gewebes dem Tapetum lucidum der Aderhaut zu, wobei das Tapetum lucidum cellulosum der Carnivoren einen wesentlich höheren Gehalt an Zink aufweist als das Tapetum lucidum fibrosum der Herbivoren (1953, 1954, 1955). Die folgenden Zeichnungen, der Arbeit von W e i t z e l aus dem Jahre 1954 entnommen, dienen dazu, die Lageverhältnisse des Tapetum lucidum beim Hund sowohl in der Aufsicht als auch im Schnitt deutlich zu machen.



rechter Fundus
(Hund)



Nur im oberen Fundusbereich ist das Tapetum lucidum angelegt, was im Schnitt an der breiten Zellschicht zu erkennen ist.

Zu anderen Ergebnissen kamen B o w n e s s und Mitarb. im Jahre 1952. Bei ihren Versuchen bestand ein signifikanter Unterschied im Zinkgehalt der Aderhaut albinotischer und normalpigmentierter Kaninchen, so daß sie die Melanocyten der Aderhaut als Träger der hohen Zinkmengen beschrieben.

Zahlreiche Experimente mit Dithizon zeigten die hohe Toxizität dieser Substanz, die abgesehen von Diabetes und Katarakt auch zu schweren Schädigungen des Augenhintergrundes führt. R i c c i und D i o t a l l e v i (1961) injizierten Dithizon in den Lymphsack von Fröschen und beobachteten ein sehr starkes Oedem der Retina und Chorioidea. B u t t u r i n i und Mitarb. (1953) sahen bei ihren Tierversuchen über die diabetogene Wirkung des Dithizons oft sehr schwere Retinopathien. W i r t h und Q u a r a n t a (1958) sowie auch B a b e l und Z i v (1957) studierten den pathogenen Einfluß von Dithizon auf die Kaninchenretina. Nach W e i t z e l und Mitarb. (1954) ist die Ursache der Augenschädigung in einer Metall-Dithizon-Reaktion (wahrscheinlich entsteht ein Zinkdithizonat, wobei auf ein Zinkatom zwei Dithizonmoleküle kommen; nach M a l m s t r ö m) zu suchen. Sie konnten nach i.v.-Injektion einer Dithizonmenge, die noch unterhalb der Diabetes-erzeugenden Dosis lag, beim Hund eine Zerstörung des Tapetums, Netzhautablösung und Erblindung beobachten. Es kam im Tapetumbezirk zu einer hochgradigen und irreversiblen Entzinkung. Dagegen konnte G a l i n (1962) bei mit Dithizon behandelten Kaninchen keine Änderung der Zinkkonzentration im Augengewebe nachweisen, wohl aber chorioretinale Läsionen sowie Diabetes mellitus beobachten.

Setzt man die Arbeit von W a l t e r s (1959) über die anaerobe Glykolyse bei Ratten mit Pigmentdegeneration in Beziehung zu einer Arbeit von W e i t z e l (1961)

über die Hemmwirkung von Schwermetallsalzen auf die anaerobe Glykolyse, so kann man daraus einen wichtigen Zusammenhang zwischen Zink und Pigmentdegeneration vermuten. W a l t e r s nämlich stellte fest, daß die anaerobe Glykolyse bei erkrankten Ratten signifikant niedriger war als bei Kontrolltieren. W e i t z e l hinwiederum fand eine deutliche Hemmwirkung von Zink auf die anaerobe Glykolyse und postuliert, daß eine hohe Glykolyseaktivität grundsätzlich nicht mit einer hohen intrazellulären Zinkkonzentration vereinbar ist.

Eine wichtige Rolle mißt auch K u r u s (1959) dem Zink bei Erkrankungen des Auges zu, denn er konnte histochemisch den Nachweis für Zink bei erkrankten Menschengen (Tumoren, primäre und sekundäre Glaukome) erbringen, während ihm das bei gesundem Gewebematerial nicht gelang.

Die Frage nach der Bedeutung des Zink bei der Pigmentdegeneration der Netzhaut scheint aus dem bisher Angeführten genügend gerechtfertigt zu sein. Weiterhin konnte vermutet werden, daß sich eine mögliche Veränderung im Zinkgehalt der Aderhaut nicht nur lokal, sondern auch allgemein manifestieren würde, wie das S k l o p a k (1962) bei der Katarakt nachweisen konnte: Der Zinkgehalt der Linsen war um das Vierfache erniedrigt, während der Blutzinkspiegel um das Zweifache gestiegen war. Schließlich beweisen die Untersuchungen von K a r l i n s k i i (1965), A l i e v (1963), M a r i (1963) und von R e c h e n b e r g e r (1958) die Abhängigkeit der Zinkausscheidung im Urin vom Blutzinkspiegel.

M e t h o d e

Die Messungen wurden nach dem Verfahren der Atom-Absorptions-Spektrophotometrie durchgeführt, einer erst in jüngster Zeit ausgebauten quantitativen Analysenmethode. Sie wird in der von M a l m s t r ö m (1956) zusammengestellten Übersicht aller bis vor einigen Jahren bekannter quantitativer Bestimmungsmethoden für Zink im biologischen Material noch nicht genannt. Die Atom-Absorptions-Spektrophotometrie bietet gegenüber der bisher gängigsten Zinkmeßmethode, der Extraktion des Zink mit Dithizon und nachfolgender photometrischer Messung (ausführlich beschrieben von W o l f f 1954) einige nicht unbedeutende Vorteile: eine relativ einfache Handhabung, schnelles Arbeiten, das Wegfallen zahlreicher Manipulationen und damit die Ausschaltung vieler Fehlermöglichkeiten und nicht zuletzt die Verschiebung der Nachweisgrenze nach unten (von der Firma Perkin-Elmer mit 0,005 μg Zink pro ml Lösung angegeben).

Als Untersuchungsmaterial diente Urin; den Patienten mit Pigmentdegeneration wurden zwei Plastikflaschen mit einem Fassungsvermögen von jeweils 2000 ml zugeschickt. In jede Flasche sollte ein 24-Stunden-Urin gesammelt werden. Eine fast gleichgroße Zahl Gesunder stellte die Vergleichsgruppe. Etwa ein Drittel davon waren Studenten, die restlichen Vergleichsurine lieferten stationäre Patienten ohne Netz- und Aderhauterkrankungen, also zumeist Schieler und Augenverletzte, die vor und während des Sammelns keine Zinktropfen erhielten.

Probenvorbereitung

Nach der Messung der 24-Stunden-Urinmenge wurden 250 ml bei -70°C in einer Plastikflasche aufbewahrt.

Für die Zinkbestimmung waren von jeder Probe 7,5 ml mit einer 5%igen suprareinen Essigsäure im Verhältnis 1 : 1 verdünnt und bei 2500 Umdrehungen pro Minute in einer Stockzentrifuge fünf Minuten lang zentrifugiert worden, um alle nicht gelösten Bestandteile des Harns zu beseitigen. Wie Tabelle 1 zeigt, kommt es durch das Zentrifugieren zu keinen nachweisbaren Zinkverlusten. Mit größeren Mengen starker Säuren kann man praktisch jedes Sediment in Lösung bringen, jedoch ist hierbei eine Korrosion des Metallbrenners nicht zu vermeiden.

Prinzip der Atom-Absorptions-Spektrophotometrie

Grundbedingung für die Messung ist, daß das quantitativ zu bestimmende Metall als freies Atom vorliegt. Dies wird durch Einsprühen der Untersuchungslösung in eine heiße Gasflamme (Azetylen - Luft) erreicht, wobei es zur thermischen Dissoziation der Moleküle kommt. Die thermisch erzeugten Atome absorbieren nun, nachdem von einer Lichtquelle Spektrallicht durch die Flamme geschickt wird, einen ihrer Konzentration entsprechenden Lichtanteil der Resonanzlinie. Ein Monochromator zerlegt das aus der Flamme austretende Licht spektral. Auf einem Detektor wird die vom Austrittsspalt ausgesonderte Resonanzlinie abgebildet (Schleser 1965). Besonders hingewiesen sei auf die Arbeiten von Willis (1962) sowie Fuwa und Vallee (1963/64).

Meßinstrument

Gemessen wurde mit dem Perkin-Elmer-Zweistrahlgert 303. *)

Genaue Angaben über das Gerät und speziell über die Bestimmung von Zink im Urin finden sich in den Atomic - Absorptions - Newsletter (s. Literaturangaben unter Buchstabe A).

Bei folgender Geräteeinstellung wurde gearbeitet:
Source 10 mA - Wellenlänge 2155 Å - Ansauggeschwindigkeit für bidestilliertes Wasser 5,5 ml/min - Scale 2 - Slit 5 - Range UV - Gain und Zero variabel.

Flamme: Flow 9 und Pressure 30 für Luft, daraufhin wurde der Aetylenstrom so einreguliert, daß die Flamme knapp unterhalb der hör- und sichtbaren stehenden Welle brannte.

*) An dieser Stelle sei der Firma Bodenseewerk Perkin-Elmer noch einmal bestens gedankt für die leihweise Überlassung eines Atom-Absorptions-Spektrographen.



Das Photo zeigt den AAS-303. Er ist unter einem Abzugsschacht aufgestellt. Wichtig ist die Vermeidung jeder Luftbewegung, die das ruhige Brennen der Gasflamme stören könnte. Links unten im Bild erkennbar das Gaszustromreguliergerät.

E i g e n e U n t e r s u c h u n g e n

Reinigung der Geräte

Alle verwendeten Glasgeräte sowie die Plastikflaschen wurden vor jedem Gebrauch gründlich gereinigt: Sie lagen mindestens 24 Stunden in einer Lösung aus 5 Teilen konz. Salzsäure p.a., 15 Teilen konz. Salpetersäure p.a. und 80 Teilen Aqua bidestillata bzw. waren mit einer solchen gefüllt. Danach wurden sie dreimal mit bidestilliertem Wasser gespült und in abgedeckten Plastikwannen aufbewahrt.

Zinkgehalt des Sediments

Wie oben schon angeführt, erwies es sich als vorteilhaft, die Urinproben vor der Messung zu zentrifugieren. Tabelle 1 zeigt, daß der Zinkgehalt des veraschten Sedimentes signifikant nicht verschieden war vom Zinkgehalt der Vergleichslösungen.

Für diese Untersuchung wurden von vier verschiedenen Urinen je vier Proben zentrifugiert und jedes Sediment naß verascht (0,5 ml Perchlorsäure p.a. - 1 ml Schwefelsäure p.a. - 3 ml Salpetersäure p.a., verascht bis zur weißen Trockne). Vier Leerproben - kein Sediment, aber gleiche Mengen an Reagentien - wurden gleichzeitig verarbeitet. Die weißen Rückstände wurden jeweils in 20 ml Aqua bidest. gelöst und mit dem Atom-Absorptions-Spektrographen auf ihren Zinkgehalt untersucht. Von der oben angegebenen Geräteeinstellung wurde nur die Empfindlichkeit verändert, nämlich Scale 2 auf Scale 5 erhöht.

	O				I				II				III				IV			
U	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
Z	70	36	43	38	46	52	48	47	45	27	42	43	885	43	11	61	45	36	61	51
M	47				48				39				38				48			

Tabelle 1: Untersuchung des Sediments auf Zink.

U = Urine Z = Zeigerausschlag M = Mittelwert.
Die Mittelwerte der Zeigerausschläge bei den Sedimenten der Urine I - IV haben entweder fast den gleichen Betrag wie der Mittelwert der vier Leerproben O₁ - O₄ oder liegen in ihrem Zinkgehalt sogar noch darunter. Der Wert III₁ wurde als Ausreißer ausgeschieden.

Eichlösungen und Eichkurve vom 26. 7. 1966

Als Lösungsmittel wurde Urin genommen, um für die Ermittlung guter Analysenergebnisse eine möglichst große Übereinstimmung hinsichtlich physikalischer und chemischer Eigenschaften zwischen Eich- und Probelösungen zu erhalten (S c h l e s e r). Als Salz diente Zinksulfat. Bei der Berechnung sind die sieben Moleküle Kristallwasser des Zinksulfat zu berücksichtigen. Es entsprechen dann 1 g Zink 4,394 g $\text{ZnSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$. Durch mehrmaliges Verdünnen wurden Eichlösungen mit einem Zinkgehalt zwischen 0,1 ppm und 1,9 ppm hergestellt (ppm = parts per million $\hat{=}$ $\mu\text{g Zn/ml}$). Sie wurden ebenso behandelt wie die Proben, also mit Essigsäure 1 : 1 verdünnt und zentrifugiert.

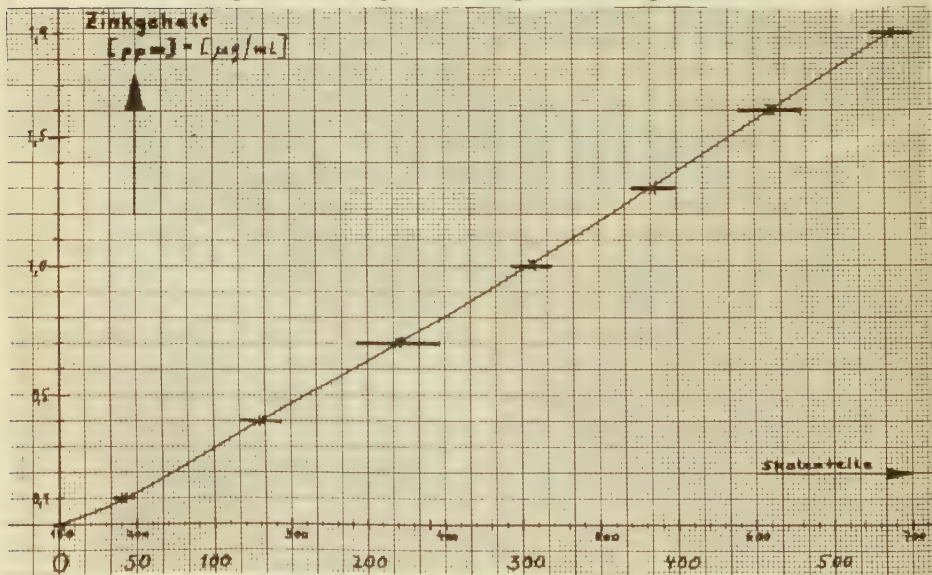
Zink (ppm)	Skalenteile								M	S
0,0	148	148	146	145	149	153	154	147	149	± 3
0,1	203	197	188	184	196	191	189	191	192	± 6
0,4	303	288	274	275	276	278	278	273	281	± 11
0,7	324	382	365	363	406	368	365	377	369	± 24
1,0	466	460	466	458	460	459	445	435	456	± 11
1,3	543	550	533	538	543	535	520	518	535	± 12
1,6	619	618	584	583	621	620	615	624	610	± 18
1,9	695	693	668	675	696	701	684	694	688	± 12
	I	II	I	II	I	II	I	II		
	Gruppe A				Gruppe B					

Tabelle 2: Eichwerte vom 26. 7.

M = Mittelwert S = Streubreite (3 -Grenze)

0 = kein Zinksulfatzusatz, also reiner Urin
als Leerwert gemessen

Gruppe A und B sind voneinander völlig unabhängig
hergestellte Eichlösungen. Jeweils 16 Proben
(I + II) wurden miteinander verarbeitet, d.h.
gleichzeitig zentrifugiert und gemessen.



Eichkurve vom 26. 7.: Die kleingeschriebene Abszisseneinteilung hat Aqua bidestill. als Nullpunkt, während bei der großgeschriebenen Skala diejenige Urineichprobe als Nullwert gilt, die keinen Zinkzusatz enthält. Die Streubreite ist eingezeichnet.

Fehlerrechnung

Sie wurde hier wie auch in der ganzen Arbeit nach folgender Formel ausgeführt:

$$\bar{G} = \frac{G}{\sqrt{n}} = \frac{\sqrt{\frac{\sum (\Delta x)^2}{n-1}}}{\sqrt{n}} = \sqrt{\frac{\sum (\Delta x)^2}{n \cdot (n-1)}}$$

wobei G = Streubreite der Einzelwerte

Δx = Differenz Einzelwert x - Mittelwert m

n = Anzahl der Einzelwerte

$\bar{G}$ = mittlerer Fehler des Mittelwertes.

Für die Signifikanzbestimmung gilt, daß innerhalb der $3\bar{G}$ -Grenze ($m \pm 3\bar{G}$) 99,7 % aller möglichen Mittelwerte liegen. Ein Mittelwert ist also dann von einem unter gleichen Bedingungen gefundenen anderen Mittelwert signifikant verschieden, wenn der Abstand zwischen beiden größer ist als $3\bar{G}$.

Messungen über mehrere Tage an einer Einzelperson

Um festzustellen, inwieweit die Zinkausscheidung im Urin konstant sei, wurden bei einer Einzelperson die Zinkausscheidungswerte mehrerer Tage miteinander verglichen. Berücksichtigt wurde dabei auch die Nahrungsaufnahme, sowohl in bezug auf Menge als auch auf Zinkreichtum. Als besonders zinkhaltige Nahrungsmittel waren den Tabellen aus dem Handbuch der Lebensmittelchemie (Tabelle nach S o u c i , F a c h m a n n , K r a u t) entnommen worden:

Erbsen, Linsen, Haferflocken, Walnüsse, Camembert, Leber, Austern (!), Pilze, Kakao.

An mehreren Tagen war ein Tagesprofil gesammelt worden. Es sollte damit festgestellt werden, ob die Harnzinkausscheidung tageszeitlichen Schwankungen unterworfen ist. Wie die Tabelle zeigt, war - wie zu erwarten - im

Morgenurin das Zink in der relativ höchsten Konzentration nachzuweisen. Jedoch gab es auch hier Ausnahmen.

Zeichenerklärung zu Tabelle 3: M = Menge der Nahrung

Z = Zinkgehalt der Nahrung

+ bei M = geringe Nahrungsaufnahme

++ bei M = normale Nahrungsaufnahme

+ bei Z = zinkreiche Nahrung

- bei Z = zinkarme Nahrung

Datum	Uhrzeit	Urinmenge in ml	Zinkmenge in mg	Urinmenge/24 ^h in ml	Zinkm./24 ^h in mg	Nahrung M Z	
6.7.	6	365	0,225	1425	0,65	+	+
	10	535	0,166				
	14	215	0,106				
	18	140	0,059				
	22	170	0,096				
7.7.	6	330	0,236	1155	0,65	+	+
	11	385	0,175				
	15	185	0,072				
	22	255	0,167				
8.7.	6	300	0,198	1190	0,64	++	+
	11	315	0,212				
	17	175	0,111				
	22	400	0,116				
9.7.	8	400	0,410	1550	1,12	++	+
	10	130	0,133				
	13	250	0,144				
	20	475	0,282				
	22	295	0,150				
10.7.	--	---	-----	1960	0,87	++	-
13.7.	8	195	0,152	1310	0,76	++	-
	11	400	0,092				
	15	215	0,097				
	22	220	0,144				
	6	280	0,278				
14.7.	--	---	-----	980	0,82	++	-
16.7.	19	130	0,047	1670	1,14	+	-
	23	300	0,129				
	5	590	0,366				
	14	280	0,472				
	17	370	0,124				
17.7.	22	230	0,254	950	0,92	++	-
	6	250	0,199				
	11	270	0,276				
	15	70	0,105				
	17	130	0,081				
23.7.	--	---	-----	1750	1,02	+	-
24.7.	--	---	-----	1600	1,12	++	-
25.7.	--	---	-----	1960	0,88	++	-
Mittelwert m aller Zinkmengen/24 ^h					0,88		
3 -Grenze					0,16 ± 18 %		
Streubreite der Mittelwerte					0,72 mg bis 1,04 mg		
					oder 0,88 ± 18 %		

Tabelle 3: Harnmenge und Zinkausscheidung bei einem 24-jährigen gesunden Mann. (Erklärung der Buchstaben M und Z s.S.12). Die physiologische Schwankungsbreite der Zinkausscheidungswerte im Urin scheint erheblich zu sein. Eine Abhängigkeit von der Nahrung konnte nicht gesichert werden. Die Zinkausscheidung ist wahrscheinlich unabhängig von der Urinmenge.

Vergleichende Untersuchungen von Patienten mit Pigmentdegeneration und von Gesunden

Zur Untersuchung kamen 52 Patienten mit Pigmentdegeneration. Darunter waren zwei mit einer Syndroma Laurence-Moon-Biedl-Bardet, eine congenitale tapetoretinale Amaurose nach Leber, eine tapetoretinale Degeneration sine pigmento, fünf atypische Pigmentdegenerationen in Form einer Punctata albescens, und bei vier Patienten bestand der Verdacht auf eine tapetoretinale Degeneration der Netzhaut. Erfasst wurden alle Lebensalter. Eine etwa gleichgroße Zahl von Gesunden diente als Vergleichsgruppe.

In den nun folgenden Tabellen werden die Geschlechter getrennt verglichen. Außerdem werden noch drei Altersklassen unterschieden:

eine Gruppe bis 15 Jahren, die zweite von 16 bis 50 Jahren und die dritte über 50 Jahren.

Schlüssel zur Differenzierung der einzelnen Formen der Pigmentdegeneration von 52 Patienten mit 115 Tagesurinen:

Verdacht auf Pigmentdeg.	22a,b	23a,b	44a,b	54a,b
8 Harne von 4 Patienten				
typ. Pigmentdegeneration	9a,b,c,d,e,f	10a,b	15a,b	17a,b
56 Harne von 26 Patienten	18a,b	25a,b	27a,b	29a,b 30a,b
	31a,b	33a,b	35a,b	40a,b 41a,b
	42a,b	43a,b	47a,b	48a,b 49a,b
	50a,b	51a,b	52a,b	56a,b 57a,b
	63a,b	65a,b		
Punctata albescens	12a ⁺ ,b ⁺ ,a,b,c	16a,b	24a,b	53a,b
13 Harne von 5 Patienten	59a,b			
Laurence-Moon-Biedl-Bardet	28a,b	61a,b		
4 Harne von 2 Patienten				
Pigmentd.sine pigmento	26a,b			
2 Harne von 1 Patienten				
periph. Deg. re./amotio 11	32a,b			
2 Harne von 1 Patienten				
congen.Amaurose (Leber)	36a,b			
2 Harne von 1 Patienten				
atyp.Formen (ohne genaue Angaben)	37a,b	58a,b	67a,b	
6 Harne von 3 Patienten				
Pigmentdegenerationen	20a,b	21a,b	34a,b	45a,b 46a,b
(ohne genaue Angaben)	55a,b	60a,b	62a,b	64a,b
18 Harne von 9 Patienten				

Erläuterungen zu den folgenden Tabellen:

Die Zahlen sowohl hinter PIGMENTDEGENERATION als auch hinter VERGLEICHSPERSONEN bedeuten: (Zahl der Gruppenpersonen/Zahl der Gruppenurine).

m bei einer Person = der aus den einzelnen Zinkmengen in mg /24ⁿ gebildete Mittelwert von einer Person.

Ia) Mädchen bis 15 Jahre

PIGMENTDEGENERATION (5/13)					VERGLEICHSPERSONEN (3/6)				
Nr.	Al- ter	Urinm. ml/24 ^h	Zinkm. mg/24 ^h	m bei 1 Pers.	Nr.	Al- ter	Urinm. ml/24 ^h	Zinkm. mg/24 ^h	m bei 1 Pers.
54a	4	310	0,25	0,25	116a	6	370	0,51	0,51
b		355	0,25		138a	6	205	0,21	0,31
20a	12	575	0,18	0,17	b		365	0,41	
b		820	0,15		13a	10	1110	0,49	0,36
12a ⁺	14	550	0,70	0,64	b		470	0,27	
b ⁺		440	0,57		c		700	0,31	
a		965	0,88		Mittelwert				0,37
b		525	0,47		3				
c		655	0,57		Streubreite				0,15 ± 41 %
10a	15	750	0,20	0,29					0,22 - 0,52
b		780	0,37						
22a	15	540	0,57	0,65					
b		580	0,73						
Mittelwert			0,45						
3			0,20 ± 44 %						
Streubreite			0,25 - 0,65						

Ib) Jungen bis 15 Jahre

PIGMENTDEGENERATION (12/24)					VERGLEICHSPERSONEN (9/17)				
Nr.	Al- ter	Urinm. ml/24h	Zinkm. mg/24h	m bei 1 Pers.	Nr.	Al- ter	Urinm. ml/24h	Zinkm. mg/24h	m bei 1 Pers.
53a	3	200	0,11	0,14	139a	6	250	0,37	0,36
b		245	0,16		b		260	0,35	
49a	5	225	0,17	0,18	140a	6	130	0,12	0,20
b		335	0,19		b		580	0,28	
36a	6	490	0,22	0,14	117a	7	750	0,34	0,34
b		155	0,06		118a	7	555	0,59	0,59
62a	7	225	0,12	0,12	14a	7	575	0,40	0,33
b		285	0,11		b		315	0,20	
44a	8	435	0,65	0,60	c		675	0,39	
b		455	0,56		142a	8	360	0,49	0,45
43a	9	525	0,37	0,36	b		640	0,41	
b		510	0,34		141a	11	335	0,38	0,40
25a	9	250	0,15	0,12	b		520	0,43	
b		250	0,09		137a	12	540	0,43	0,44
65a	9	1030	0,41	0,28	b		960	0,46	
b		835	0,14		128a	14	1450	0,44	0,41
23a	10	470	0,61	0,53	b		1700	0,38	
b		450	0,45						
37a	10	425	0,54	0,50					
b		450	0,45		Mittelwert		0,38		
61a	12	1860	0,70	0,86	$\overline{38}$		0,08 $\pm$ 21 %		
b		1640	1,02		Streubreite		0,30 - 0,46		
26a	13	530	0,78	0,68					
b		995	0,58						
Mittelwert									
$\overline{38}$									
= 0,16 $\pm$ 43 %									
Streubreite									
0,21 - 0,53									

IIa) Frauen von 16 bis 50 Jahren

PIGMENTDEGENERATION (9/19)					VERGLEICHSPERSONEN (10/20)				
Nr.	Al- ter	Urinm. ml/24h	Zinkm. mg/24h	m bei 1 Pers.	Nr.	Al- ter	Urinm. ml/24h	Zinkm. mg/24h	m bei 1 Pers.
59a	25	1540	0,38	0,32	148a	16	840	0,69	0,92
b		1200	0,25		b		570	1,14	
63a	25	1200	0,67	0,72	143a	17	530	0,70	0,82
b		1400	0,80		b		620	0,94	
c		900	0,68		113a	19	880	0,27	0,31
64a	27	930	0,34	0,30	b		485	0,35	
b		850	0,25		150a	20	1480	0,60	0,71
24a	29	440	0,26	0,19	b		1450	0,83	
b		275	0,11		135a	21	700	0,22	0,26
46a	36	770	0,42	0,31	b		1750	0,31	
b		895	0,20		119a	23	940	0,48	0,62
57a	42	650	0,29	0,46	b		2100	0,77	
b		1090	0,62		149a	24	790	0,56	0,60
17a	45	930	0,35	0,30	b		1030	0,65	
b		875	0,23		102a	40	1130	0,41	0,38
30a	45	750	0,30	0,24	b		1250	0,35	
b		500	0,17		100a	42	1200	0,35	0,36
42a	45	1150	0,47	0,57	b		990	0,36	
b		870	0,66		144a	43	340	0,46	0,60
					b		600	0,74	
Mittelwert			0,39		Mittelwert			0,56	
3σ			0,14 ± 35 %		3σ			0,17 ± 30 %	
Streubreite			0,25 - 0,53		Streubreite			0,39 - 0,73	

IIb) Männer von 16 bis 50 Jahren

PIGMENTDEGENERATION (17/41)					VERGLEICHSPERSONEN (17/50)				
Nr.	Alter	Urinm. ml/24h	Zinkm. mg/24h	m bei 1 Pers.	Nr.	Alter	Urinm. ml/24h	Zinkm. mg/24h	m bei 1 Pers.
45a	16	1240	0,91	0,69	131a	16	2010	0,44	0,81
b		1220	0,47		b		2020	1,19	
18a	18	1405	0,56	0,64	107a	24	1020	0,62	0,88
b		1300	0,72		b		1260	0,60	
52a	24	1640	0,61	0,50	c		1240	0,53	
b		1310	0,39		d		1400	0,77	
47a	25	860	0,44	0,37	e		-----	-----	
b		840	0,31		f		1560	0,55	
67a	26	445	0,18	0,15	g		1425	0,65	
b		490	0,13		h		1155	0,65	
16a	28	1000	0,55	0,49	i		1190	0,65	
b		1055	0,44		k		1455	1,07	
33a	29	1080	0,45	0,44	l		1960	0,88	
b		735	0,43		m		1310	0,77	
21a	31	970	0,55	0,57	n		980	0,83	
b		1650	0,59		o		1670	1,14	
60a	31	590	0,91	0,68	p		950	0,91	
b		700	0,76		q		1750	1,02	
c		770	0,52		r		1600	1,12	
d		960	0,53		s		1960	0,88	
31a	32	870	0,51	0,53	114a	23	2000	0,68	0,77
b		950	0,56		b		2100	0,75	
34a	34	700	0,68	0,59	c		1320	0,77	
b		1300	0,50		d		980	0,89	
28a	35	1665	0,63	0,60	108a	24	840	0,37	0,72
b		1840	0,56		b		730	1,06	
50a	36	870	0,83	0,73	109a	24	960	0,71	0,66
b		1110	0,63		b		2020	0,61	
29a	41	925	0,38	0,33	126a	25	1370	0,57	0,65
b		755	0,27		b		1320	0,74	
35a	42	2050	0,70	0,69	136a	25	1260	0,92	0,98
b		1520	0,69		b		1170	1,04	
55a	45	575	0,54	0,72	103a	25	1360	0,69	0,67
b		1600	0,76		b		820	0,66	
c		1440	0,86		112a	25	940	0,63	0,51
9 a	48	390	0,39	0,27	b		730	0,39	
b		540	0,28		115a	25	1120	0,75	0,80
c		600	0,22		b		1100	0,85	
d		760	0,26		120a	25	1200	0,85	0,98
e		980	0,24		b		1280	1,11	
f		720	0,23		134a	25	1700	1,03	0,91
					b		1790	0,80	
					151a	25	1000	0,94	0,96
					b		1100	0,99	
					129a	29	1570	2,25	1,90
					b		860	1,55	
					121a	32	1530	0,57	0,57
					130a	36	530	0,76	0,90
					b		650	1,04	
					127a	49	670	0,72	0,82
					b		1020	0,92	
Mittelwert			0,52		Mittelwert		0,84		
3 ♂			0,10 ± 18 %		3 ♂		0,13 ± 15 %		
Streubreite			0,42 - 0,62		Streubreite		0,71 - 0,97		

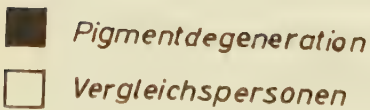
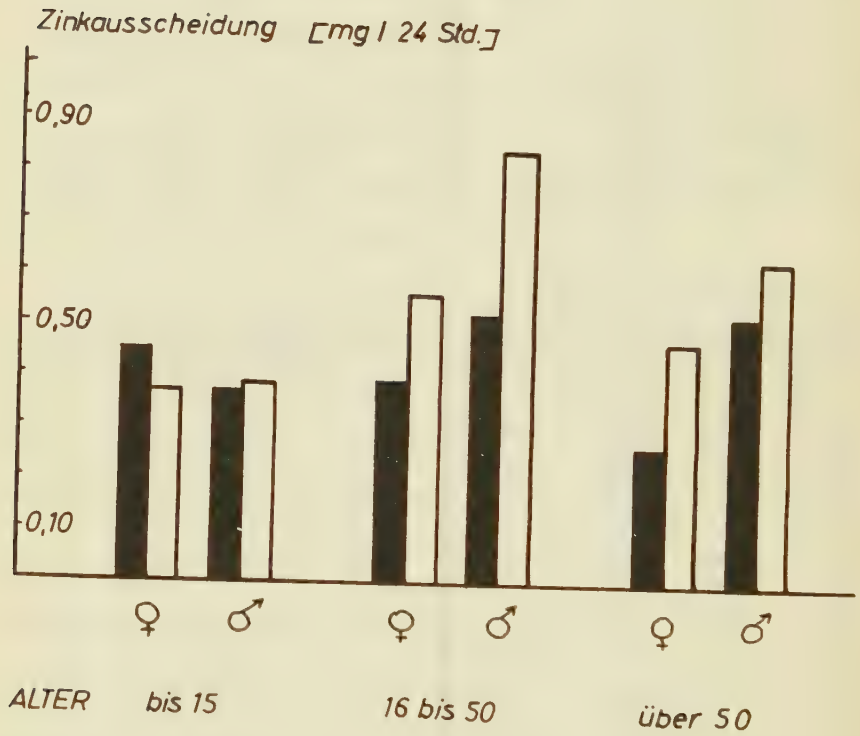
IIIa) Frauen über 50 Jahre

PIGMENTDEGENERATION (3/6)					VERGLEICHSPERSONEN (3/6)				
Nr.	Al- ter	Urinm. ml/24h	Zinkm. mg/24h	m bei 1 Pers.	Nr.	Al- ter	Urinm. ml/24h	Zinkm. mg/24h	m bei 1 Pers.
48a	54	535	0,23	0,22	110a	64	1420	0,69	0,64
b		685	0,20		b		1230	0,59	
58a	57	600	0,38	0,39	123a	79	790	0,34	0,25
b		820	0,40		b		490	0,17	
56a	72	465	0,19	0,18	124a	79	640	0,65	0,51
b		390	0,17		b		330	0,37	
Mittelwert			0,26		Mittelwert			0,47	
3 $\overline{G}$			0,13 $\triangleq$ 50 %		3 $\overline{G}$			0,25 $\triangleq$ 54 %	
Streubreite			0,13 - 0,39		Streubreite			0,22 - 0,72	

IIIb) Männer über 50 Jahre

PIGMENTDEGENERATION (6/12)					VERGLEICHSPERSONEN (6/12)				
Nr.	Al- ter	Urinm. ml/24h	Zinkm. mg/24h	m bei 1 Pers.	Nr.	Al- ter	Urinm. ml/24h	Zinkm. mg/24h	m bei 1 Pers.
27a	51	1310	0,34	0,39	132a	51	900	0,77	1,32
b		1500	0,43		b		1400	1,89	
51a	51	700	0,32	0,61	125a	55	880	0,32	0,38
b		850	0,91		b		855	0,44	
40a	60	960	0,45	0,43	147a	63	1260	0,57	0,56
b		600	0,41		b		1460	0,56	
15a	62	925	0,90	0,83	101a	66	840	0,48	0,52
b		745	0,76		b		940	0,57	
32a	63	1175	0,39	0,33	106a	66	500	0,49	0,44
b		1095	0,26		b		510	0,40	
41a	67	780	0,53	0,52	111a	66	800	0,48	0,55
b		965	0,51		b		1030	0,63	
Mittelwert			0,52		Mittelwert			0,63	
3 $\overline{G}$			0,23 $\triangleq$ 45 %		3 $\overline{G}$			0,35 $\triangleq$ 56 %	
Streubreite			0,29 - 0,75		Streubreite			0,28 - 0,98	

Graphische Darstellung der Mittelwerte aller Gruppen



Ergebnis der eigenen Untersuchungen

Bis auf Gruppe Ia (Mädchen bis 15 Jahre) scheiden bei allen anderen Gruppen die Patienten mit Pigmentdegeneration im Mittel weniger Zink aus als die Vergleichspersonen. Ein signifikanter Unterschied in der Harnausscheidung zwischen Kranken mit Pigmentdegeneration der Netzhaut und Gesunden konnte aber nur bei Gruppe IIb (Männer zwischen 16 und 50 Jahren) gesichert werden, und zwar ist dieser Mittelwert signifikant verschieden von allen Mittelwerten der Pigmentdegeneration-Gruppen.

Bei Gruppe II und III liegen die mittleren Ausscheidungswerte der Männer zwar deutlich höher als die der Frauen, jedoch waren auch hier die Unterschiede nicht signifikant.

Eine Differenzierung der einzelnen Formen der Pigmentdegeneration nach den Ausscheidungswerten konnte nicht getroffen werden. Zwar scheidet der 12-jährige Junge mit einem Laurence-Moon-Biedl-Bardet - Syndrom (Nr. 61) im Mittel mehr Zink aus als die anderen Jungen aus seiner Gruppe, jedoch dürfte das darauf beruhen, daß er somatographisch seinen Altersgenossen voraus war, besonders was das Gewicht betrifft. Das zeigt sich auch an seiner Harnmenge, die der eines Erwachsenen entspricht. Beim anderen Patienten mit diesem Syndrom (Nr. 28) fanden sich jedenfalls keine auffallenden Werte.

Z i n k - S t o f f w e c h s e l

Auge

Den Zinkgehalt der einzelnen Augengewebe bestimmten G a l i n und Mitarb. (1962) mit der Röntgen-Fluoreszenz-Methode an drei menschlichen Augen. Tabelle 4 ist aus dieser Arbeit entnommen. Chorioidea und Retina liegen mit ihren Zinkgehalten an der Spitze aller Augengewebe. Die Konzentrationen sind in parts per million (ppm) Trockengewicht angegeben; so bedeutet z.B. die Zahl 571 (Nr. 1, Retina), daß in einem Gramm getrockneter Retina 571 μg Zink enthalten ist. Da ein Gewebe dann als zinkreich bezeichnet wird, wenn es pro Gramm Frischgewicht mehr als 50 μg Zink enthält, können zumindest die Retina und das Chorioid zinkreich genannt werden, wie sich aus der Umrechnung vom Trockengewicht der Tabelle 4 in Frischgewicht bei einem Wassergehalt von 60 - 80 % ergibt.

Nr.	Cornea	Iris	Linse	Ziliarkörper	Retina	Chorioid	Nervus opticus	Sclera
1	25	127	19	288	571	562	112	47
2	62	140	26	205	435	435	67	52
3	35	130	17	189	385	419	161	49

Tabelle 4: Zinkkonzentration in parts per million des Trockengewichts im Augengewebe des Menschen (Tab. nach G a l i n)

Aufgrund seiner Untersuchungen konnte G a l i n die Reihenfolge der einzelnen Augengewebe mit abnehmendem Zinkgehalt angeben: Retina, Chorioidea, Ziliarkörper, Iris, Nervus opticus, Sclera, Cornea und Linse. Er kommt zu dem Schluß, daß für den hohen Zinkgehalt im Augengewebe nicht allein die zinkhaltigen Fermente Carboanhydrase und Milchsäuredehydrogenase verantwortlich seien, denn z. B. enthält die Linse nachgewiesenermaßen mehr Carboanhydrase als die Chorioidea, aber weit weniger Zink. In diesem

Zusammenhang sei noch auf die Arbeit von S k l o p a k (1962) verwiesen, der den Zinkgehalt der Linse beim Menschen höher fand als etwa bei Fischen und Vögeln und außerdem noch eine Abhängigkeit vom Linsenalter bestätigte.

Es sei noch kurz auf das Verhältnis Zink - Enzym eingegangen:

V a l l e (1960) beschreibt die Carboanhydrase als ein Polypeptid mit einer Zink-enthaltenden prosthetischen Gruppe, wobei annähernd 0,33 % des Enzymgewichtes dem Zink zukommen. Der enzymatische Effekt der Carboanhydrase entfällt, wenn das Zink vom Molekül entfernt wird (L i n d s h o g und K a l m s t r o m 1960).

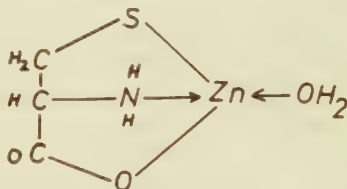
K e l l e r (1960) beschreibt in seiner Arbeit die Darstellung Zn^{65} -markierter Carboanhydrase. Nochmals hingewiesen sei auf die schon eingangs erwähnten Arbeiten von W a l t e r s und W e i t z e l und auf die von M ü l l e r (1963), der mit Zink die Hefe-Aldolase-Aktivität erhöhen konnte. Welche Rolle das Zink für die Milchsäuredehydrogenase-Aktivität der Retina zu spielen scheint, läßt die Aussage von D e C o n c i l i s (1957) erkennen: Die Zellatmung der Retina bei weißen Ratten, die mit zinkarmer Diät ernährt wurden, war eingeschränkt.

Den histochemischen Nachweis von Zink im Auge erbrachte K u r u s (1959). Er fand, daß an normalem Gewebsmaterial (Netzhaus, Aderhaut und Ziliarkörper des Menschen) keine positive Zinkreaktion mit Ditzizon zu sehen war. Jedoch konnte im pathologischen Gewebsmaterial von Netzhaut, Aderhaut und Ziliarkörper der Zinknachweis erbracht werden. Zur Untersuchung kamen Tumoren, primäre und sekundäre Glaukome. Bevorzugte Stellen der Zinkniederschläge waren die Blutsäulen der Gefäße und die Gefäßwände; in der Aderhaut fand sich dazu noch eine mehr oder weniger ausgeprägte Abhängigkeit der Niederschläge von den Pigmentzellen. Sehr starke Zinkniederschläge fanden sich in Melanoblastomen, deutliche Reaktionen waren bei Netzhaut- und

Aderhautgefäßsklerose zu sehen.

W e i t z e l und Mitarb. (1956) bestimmten bei der chemischen Analyse des Tapetum lucidum cellulosum von Seehunden (sehr hoher Zinkgehalt, bei alten Tieren bis zu 10 mg Zink pro Auge) ein Zink-cysteinat-hydrat im Verhältnis 1 : 1 : 1, dem wahrscheinlich folgende Formel zukommt:

Weitere mit dem Zink verbundene organische Liganden waren nicht aufzufinden.



Physiologisches und pathologisches Vorkommen von Zink in anderen Organen

N a g a s a w a und Mitarb. (1957) bestimmten mit Zn^{65} den Zinkgehalt von Rattengewebe. An erster Stelle stand die Prostata. Auch beim Menschen scheint sie eine hohe Zinkkonzentration zu besitzen. S a a k a s h v i l i (1965) gab das Verhältnis des organisch gebundenen Zink zur ionisierten Form im normalen Prostatagewebe mit 10 : 1 an, bei der hypertrophen Drüse jedoch mit 1 : 13, was besagt, daß im pathologisch veränderten Prostatagewebe das Zink zumeist in ionisierter Form vorliegt. Zu einem ähnlichen Ergebnis kommt auch K v i r i k a d z e (1964). Er fand, daß im Tumorgewebe der Harnblase das Zink hauptsächlich in Ionenbindung vorliegt.

Lebererkrankungen verändern den Blutzinkspiegel. Bei schweren Formen ist nach A l i e v (1963/1963) der Zinkgehalt des Blutes um fast drei Viertel seines Normalwertes abgesunken. K a r l i n s k i i und R o o m e r e (1965) fanden bei Patienten mit Lebercarcinomen und Lebercirrhosen niedrige Serumzinkwerte und hohe Ausscheidungswerte im Urin. Auch M a r i und C a l a n d r a (1963)

konnten bei allen schweren Leberdysfunktionen eine Erniedrigung des Serumzinkspiegels, bei chronischen Hepatopathien ein Ansteigen der Harnzinkausscheidung und bei akuter Cirrhose eine Abnahme des Zinkgehaltes im Harn beobachten. O b a y a s k i (1959) interessierte sich speziell für den Zinkstoffwechsel bei Patienten mit malignen Tumoren. Er bestimmte den Zinkgehalt im Tumorgewebe, im Blut und im Urin. Er kam dabei zu dem Schluß, daß bei allen maligne erkrankten Patienten die Urinzinkausscheidung nahezu normal war.

Kurz sei noch auf die Messungen von Y a g o v d i k (1964) hingewiesen. Er bestimmte den Zinkgehalt einzelner Hautregionen und konnte wohl eine Altersabhängigkeit, jedoch keine Geschlechtsabhängigkeit nachweisen.

Beim Morbus Hodgkin sind die Zinkwerte im Blut niedriger als bei Vergleichspersonen (A u e r b a c h 1965). Verschiedene Krankheiten des hämatopoetischen Systems äußern sich nach S z m i g i e l s k i und L i t w i n (1965) auch in einer Veränderung des Zinkgehaltes der Granulozyten.

Nephrotiker haben, wie R e c h e n b e r g e r (1958) feststellen konnte, einen signifikant erniedrigten Serumzinkgehalt, während die Harnzinkausscheidung bis sechsmal höher ist als normal, und zwar ist die Menge proportional der Eiweißausscheidung im Harn.

Therapeutische Versuche, die im Zusammenhang mit Zink stehen, machte L o (1960) beim Prostatacarcinom mit Dithizon. Er untersuchte auch zusammen mit H a l l und W h i t m o r e (1960) die Wirkung des Dithizon auf die Kaninchenprostata.

Es ist im Rahmen dieser Arbeit nicht möglich, genauer auf den Stoffwechsel des Zink, auf sein Vorkommen in den

einzelnen Körpergeweben, auf seine Physiologie und Pathologie einzugehen. Deshalb sei auf zwei Arbeiten verwiesen, die die biochemischen Forschungsergebnisse am Zink zusammenfassend darstellen: V a l l e e (1959) mit 399 und S z m i g i e l s k i et al. (1964) mit 217 Literaturhinweisen.

Pankreas - Insulin - Diabetes

In den Jahren 1942 und 1943 machte O k a m o t o Untersuchungen über Zink in den Inselorganen des Pankreas und über die Beziehung des Metalls zum Kohlehydratstoffwechsel. Er fand, daß beim hungernden Tier das Inselzink angestiegen, bei kohlehydratreicher Kost jedoch verschwunden war. Eine fett- und eiweißreiche Nahrung bedingte nur eine ganz geringe Abnahme.

Diese Ergebnisse wurden von M a s k e und Mitarb. (1952) erweitert. W e i t z e l und Mitarb. (1953) verglichen bei Knochenfischen den Zinkgehalt des exokrinen Pankreas mit dem der Inselorgane. Während der Gehalt des exokrinen Gewebes dem Durchschnitt anderer Organe entspricht (noch unterhalb der für zinkreiche Gewebe geltenden 50 µg-Grenze pro ein Gramm Frischgewicht), sind in den Inselorganen sehr hohe Mengen des Metalls anzutreffen. Ähnliches soll auch für das Pankreas von Säugern gelten. Unter der Annahme einer Verknüpfung Zink - Insulin ergibt sich für das Insulin ein Zinkgehalt von 2 - 9 %. Über die Verteilung des Zink in der Pankreaszelle berichten I n a m o t o und Mitarb. (1964): Nach oraler Gabe von $\text{Zn}^{65}\text{Cl}_2$ fraktionierten sie die Zellbestandteile und konnten genaue Angaben über den zeitabhängigen Sitz des Zink in der Pankreaszelle machen. Den Zinkgehalt des Pankreassekretes verwenden S u l l i v a n und Mitarb. (1965) zur Diagnostik der Pankreasdysfunktion. Dabei ist dieser erniedrigt.

W e i s s (1965) injizierte bei albinotischen Ratten Dithizon intraperitoneal und beobachtete eine starke Färbung der A-Zellen des Inselorgans, während bei beidseitig adrenaletomierten Tieren nur eine geringe Färbung nachzuweisen war. Zink spielt also anscheinend bei der Insulinspeicherung und -ausschüttung eine Rolle. Dies wird schon seit S c o t t und F i s c h e r (1935) vermutet, die Insulin in Gegenwart von Zinksalzen zur Kristallisation brachten. T a n f o r d und E p s t e i n (1954) nehmen an, daß aufgrund einer Chelatbildung des Zink mit den Imidazolgruppen die Peptidketten im Insulinkristall miteinander verknüpft sind. Für die Wirksamkeit des Hormons selbst scheint das Zink unwesentlich zu sein. Da die insulinproduzierenden B-Zellen der Langerhansschen Inseln sehr reich an Zink sind, wird angenommen, daß das Insulin dort in Form von Zinkkomplexen vorliegt. Das histochemisch nachweisbare Zink verschwindet unter Bedingungen, die zu einer Insulinsekretion führen, wie ja schon aus der Arbeit von W e i s s zu entnehmen war. Eine Übersicht über die mannigfachen Fragen gibt M a s k e (1955/57).

Nach dem bisher Gesagten ist es ohne weiteres verständlich, daß man beim Diabetes mellitus nach einer Veränderung des Zinkstoffwechsels suchte. K r a i n i c k und Mitarb. (1961) verglichen die Harnzinkausscheidung diabetischer Kinder mit der gesunder Kinder und konnten bei ersteren einen im Mittel erhöhten Zinkgehalt messen. Eine Abhängigkeit von Alter, Größe, Gewicht, Diabetesdauer, Insulinbedarf, Harnmenge und Harnzuckerausscheidung konnte nicht festgestellt, ein Geschlechtsunterschied nicht gesichert werden. T a r u (1963), bei dem ebenfalls ein signifikanter Unterschied in der Urinzinkausscheidung von Diabetikern und Gesunden bestand, fand keine Abhängigkeit Diabetesschwere - Zinkausscheidung. L i s u n - L o b a n o v a (1963) gab bei ihren Messungen des Blutzinkgehaltes von Diabetikern einen Geschlechtsunterschied an. Schließlich sei noch auf die schon am Anfang der Arbeit

genannten Versuche hingewiesen, mit Dithizon künstlich einen Diabetes zu erzeugen.

Aufnahme - Ausscheidung - Blut

Nach Mc C a n c e und W i d d o w s o n (1942) soll die Zinkaufnahme pro Tag zwischen 10 und 15 mg liegen. Der Hauptausscheidungsweg führt über die Fäzes, entweder indem das Zink unresorbiert im Darmlumen verbleibt oder indem es vom Darmepithel ins Lumen abgegeben wird. Bei Untersuchungen an 13 jungen Frauen wurde, wie V a l l e e (1959) beschreibt, eine mittlere Tageszinkaufnahme von 13,2 mg gemessen. Davon wurden 6,6 mg im Körper zurückbehalten, 5,6 mg fanden sich im Stuhl, und 1 mg wurde im Urin ausgeschieden. An drei Erwachsenen bestimmte S u z u k i (1960) die endogene Zinkausscheidung: Bei mineralarmer Kost werden pro Tag immer noch 1,6 mg Zink im Mittel in den Exkrementen gefunden. Untersuchungen über den Zinkstoffwechsel im Körper führten S p e n c e r und Mitarb. (1965) mit Zn^{65} am Menschen durch. Der Hauptausscheidungsweg führte auch hier über das Intestinum. Die Zinkresorption im Darm war hoch. Leber, Niere und Milz standen an der Spitze der Zn^{65} -Anreicherung.

Spezielle Angaben über die Harnzinkmenge fanden sich bei einer Reihe von Autoren. Nach V a l l e e (1959) beträgt die 24-Stunden-Ausscheidung $457 \pm 120 \mu g$. Reihenuntersuchungen des täglichen Gehaltes einer gesunden Person ergaben einen Wert von $550 \pm 52 \mu g$. K a r l i n s k i i und R o o m e r e (1965) gaben 250 - 625 μg pro 24 Stunden mit geringen Variationen beim gleichen Individuum an, A l i e v (1963) $640 \pm 65 \mu g / 24$ Stunden, S m i t (1960), der 125 Bantus und Weiße untersuchte, fand eine Ausscheidung von 450 - 575 $\mu g / 24$ Stunden unabhängig von der Diät. Bei R e c h e n b e r g e r (1958) lag der Mittelwert bei 410 μg pro Tag, während O r t e g a (1953) für Männer 1890 μg , für Frauen 1870 $\mu g / 1000 g$ Urin fand.

K r a i n i c k (und Mitarb. (1961) konnten bei weiblichen Jugendlichen $225 \pm 42 \mu\text{g}$ / 24 Stunden, bei männlichen Jugendlichen $333 \pm 55 \mu\text{g}$ pro 24 Stunden aus ihren Messungen errechnen. Sie wiesen dabei auf die nicht unbeträchtliche Streuung der Einzelwerte hin. Nach C r a i g und S i e g e l (1960) liegt das Zink im Urin wahrscheinlich in anorganischer Form vor.

Die Frage nach dem Mechanismus des Zinktransportes im Blut stellten sich S c h m i d t und Mitarb. (1956) bei mit Zn^{65} gefütterten Hunden. Sie fanden nach beendeter Zinkresorption (6 Std.) etwa 30 % der Serumaktivität im Albumin-, etwa je 25 % im α_1 - und α_2 - und etwa je 10 % im β_1 - und γ -Bereich der Serumeiweißfraktion. In den darauffolgenden sechs Stunden nahm die Gesamtaktivität des Serums um 60 %, die der Albumin-Fraktion um fast 95 %, die des α_1 - und α_2 -Bereichs um je 50 % und die des β_1 - und γ -Bereichs um je 40 - 50 % ab. Nach beendeter Resorption lag 53 % des gesamten Serum- Zn^{65} in lockerer, 47 % in fester Bindung vor. Zu diesem Zeitpunkt fand sich der größte Teil des fest gebundenen Radiozink im α_1 - (40 %) und α_2 -Bereich (35 %), während sich der größte Teil des locker gebundenen Radiozinks im Albumin- (ca. 60 %) und β_1 -Globulinbereich (ca. 15 %) fand. Ein spezielles Trägereiweiß scheint für Zink im Serum nicht zu existieren.

R u s s a n o w und B a l e v s k a (1964) erforschten die Zinkbindung im Blut an 605 gesunden Männern und Frauen. Danach lag ein unbedeutender Teil des Zink in Form von dissoziierten Verbindungen vor, die der Dialyse unterlagen. Der größere Teil jedoch war an die Serumproteine gebunden, und zwar in der Verteilung Albumin : Globulin = 1 : 10. C r a i g und S i e g e l (1960) studierten mit Radiozink am Menschen die Zinkbindung im Blut. Innerhalb von drei Stunden nach der Injektion ist das Plasma- Zn^{65} gebunden und bleibt wenigstens 40 Tage nicht dialysierbar. Auch das Erythrozyten- Zn^{65} wird an Protein

gebunden und kann durch Dialyse von der hämolysierten Lösung nicht getrennt werden.

M a y o (1962) arbeitete mit Kaninchenblut und schrieb dem Albumin kaum eine Zinkbindungstendenz zu, während die α_2 - und β_1 -Globuline die größte Zinkbindungsfähigkeit hatten. Diese Bindungen konnten auch mit Chelatbildner (Dithizon) nicht gelöst werden.

S c a n d e l l a r i und C o t n e (1963) finden bei Ratten 14 Tage nach der Injektion 24 % des Zn^{65} im Urin, während 30 % des Radiozink nach fünf Tagen in die roten und weißen Blutzellen eingebaut ist.

Im folgenden seien noch einige Blutzinkwerte genannt:
A u e r b a c h (1965) gab für Plasma $120 \pm 27 \mu g$, für das Gesamtblut $734 \pm 186 \mu g$ und für die Erythrozyten $1,55 \pm 0,33 \mu g$ pro 10^9 Zellen an, im Plasma und Blut auf 100 ml bezogen. D u b i k a (1964) untersuchte die Blutzinkmenge bei Jungen und Mädchen zwischen zehn und sechzehn Jahren und setzte sie in Beziehung zum Stadium der sexuellen Reife. Bei Jungen konnte keine Abhängigkeit festgestellt werden, während sich bei den Mädchen unterschiedliche Werte eruieren ließen. Eine Geschlechtsabhängigkeit war gegeben. B o r i s e n k o (1965) fand eine Zinkverminderung bei Dauerblutspendern, zusammen mit einem Eisendefizit und einer Kupfervermehrung. A l i e v (1963) fand nach Messungen an 15 Personen ein Mittel von $885 \pm 85 \mu g \%$ im Blut. Bei K a r l i n s k i i und R o o m e r e (1965) sind $92 - 144 \mu g \%$ Zink im Serum (Mittelwert $116 \mu g \%$), bei D e N i c o l a (1958) nach Messung an 221 Personen im Mittel $141 \mu g \%$ und bei R e c h e n b e r g e r (1958) $137,6 \mu g \%$. V e n t u r a und Mitarb. (1955) untersuchten die Abhängigkeit des Serumzinkspiegels von verschiedenen Faktoren wie z.B. Tageszeit, Fasten, Menstruation u.a. Sie hatten bei 43 Gesunden zwischen 11 und 55 Jahren im Serum $158 - 285 \mu g \%$ (im Mittel $201 \mu g \%$) gefunden. K o r o p o v und B i t s e n k o (1961) verglichen die Blut- und Leberzinkmengen von Mutter und Foet.

B e s p r e c h u n g

Angeregt durch die Untersuchungen von W e i t z e l über die Bedeutung des Zink im Augenhintergrund wurde geprüft, ob sich eine eventuell bestehende Abweichung im Zinkgehalt der Netz- bzw. Aderhaut bei Patienten finden lasse, welche an einer Pigmentdegeneration der Netzhaut leiden. Es wurde vermutet, daß sich eine solche Abweichung an der Tagesharnzinkausscheidung äußern würde.

Es standen 115 Vierundzwanzig-Stunden-Urine von 52 Patienten mit Pigmentdegeneration zum Vergleich mit 111 Vierundzwanzig-Stunden-Urinen von 48 Gesunden. Eine besondere Diät wurde nicht eingehalten, da sowohl eigene Untersuchungen (s. Tab. 3) als auch andere Autoren (V a l l e e / S m i t / K r a i n i c k / M c C a n c e / D r i n k e r) eine Beeinflussung der Nahrung auf die Zinkausscheidung nicht beweisen konnten.

Dagegen wurde von verschiedenen Autoren auf eine Alters- und Geschlechtsabhängigkeit hingewiesen (K r a i n i c k / L i s u n - L o b a n o w a). Aus diesem Grunde wurde sowohl die Gruppe der Gesunden als auch die der Erkrankten in jeweils drei Altersklassen eingeteilt: bis 15 Jahre / 16 bis 50 Jahre / über 50 Jahre. Bei den Kranken ist I. der Altersvergleich unergiebig, bei den Gesunden jedoch liegen die Mittelwerte der über 15-jährigen deutlich höher als die der Kinder. Auffallend viel scheiden die 16- bis 50-jährigen Männer aus (IIb). Ihr Mittelwert ist sogar signifikant verschieden von den beiden Mittelwerten der Kinder (Ia und Ib). Tabelle 5 und die graphische Darstellung auf Seite 20 veranschaulichen den Sachverhalt.

PIGMENTDEGENERATION			VERGLEICHSPERSONEN			
Ia+Ib (-15)	IIa+IIb (16-50)	IIIa+IIIb (über 50)	Ia+Ib (-15)	IIa+IIb (16-50)	IIIa+IIIb (über 50)	
0,40	0,48	0,43	0,38	0,76	0,58	m 36
0,17	0,08	0,16	0,07	0,11	0,25	

Tabelle 5: Altersabhängigkeit der Harnzinkausscheidung. Männer und Frauen einer Altersklasse (a und b, wobei a = Frauen und b = Männer) bilden einen gemeinsamen Mittelwert (= m).

Nur bei den Vergleichspersonen zeigt sich ein deutlicher Unterschied. IIa+IIb ist sogar signifikant verschieden von Ia+Ib.

II. Beim Vergleich der Geschlechter, wiederum aufgeteilt in die verschiedenen Altersklassen, liegen die mittleren Ausscheidungswerte der männlichen Personen bei Kranken und Gesunden im allgemeinen höher als die der weiblichen. Nur die Gruppe bis 15 Jahren macht hier eine Ausnahme. Signifikante Unterschiede liegen vor bei Gruppe II der Vergleichspersonen und bei Gruppe III der mit Pigmentdegeneration Erkrankten. Mittelt man alle Werte sowohl der männlichen als auch der weiblichen Personen bei den Kranken und bei der Vergleichsgruppe, so ergibt sich bei den Gesunden ein signifikanter Unterschied, während bei den Kranken die Männer nicht signifikant mehr ausscheiden als die Frauen. Die Tabellen 6 und 7 bringen die Zahlenwerte. Ebenfalls sei auf die graphische Darstellung (s. 20) hingewiesen.

PIGMENTDEGENERATION			VERGLEICHSPERSONEN				
I	II	III	I	II	III		Gruppe
0,45	0,39	0,26	0,37	0,56	0,47	Mittelwert	Frauen(=a)
0,20	0,14	0,13	0,15	0,17	0,25	± 36	
0,37	0,52	0,52	0,38	0,84	0,63	Mittelwert	Männer(=b)
0,16	0,10	0,23	0,08	0,13	0,35	± 36	

Tabelle 6: Geschlechtsabhängigkeit der Harnzinkausscheidung.
I = bis 15 Jahren, II = 16 bis 50 Jahren
III = über 50 Jahren

PIGMENTDEGENERATION	VERGLEICHSPERSONEN		
I+II+III	I+II+III		Gruppe
0,40	0,49	Mittelwert	Frauen
0,14 $\pm$ 35 %	0,13 $\pm$ 27 %	$\pm$ 3 $\overline{6}$	
0,26 - 0,54	0,36 - 0,62	Streubreite	
0,48	0,70	Mittelwert	Männer
0,08 $\pm$ 17 %	0,12 $\pm$ 17 %	$\pm$ 3 $\overline{6}$	
0,40 - 0,56	0,58 - 0,82	Streubreite	

Tabelle 7: Geschlechtsabhängigkeit der Harnzinkaus-
scheidung ohne Altersabhängigkeit

III. Die Frage nach einem Unterschied in der Harnzinkausscheidung von Kranken mit Pigmentdegeneration der Netzhaut und von Gesunden kann nur bedingt mit Ja beantwortet werden. Die Vergleiche werden im folgenden nach fünf verschiedenen Gesichtspunkten angestellt:

- 1) Vergleich nach Aufgliederung in Alter und Geschlecht:
Die Mittelwerte der Gesunden sind fast durchweg höher als die der Kranken (einzige Ausnahme Ia), aber nur bei den 16- bis 50-jährigen Männern besteht ein signifikanter Unterschied. (Werte s. Tabelle 6)
- 2) Vergleich nur nach dem Geschlecht:
Die mittlere Ausscheidung der gesunden Männer ist signifikant höher als die der Kranken; bei den Frauen liegt kein signifikanter Unterschied vor, obwohl die gesunden im Mittel auch mehr Zink ausscheiden als die Kranken (s. Tabelle 7).
- 3) Vergleich aller Gesunder mit allen Kranken:
Die mittlere Ausscheidung der Vergleichspersonen ist signifikant höher als die der Pigmentdegeneration-Erkrankten. Die Signifikanz besteht auch dann noch, wenn die beiden Ausreißer unter den Gesunden (Nr. 129 / Nr. 132) nicht mit berücksichtigt werden. Tabelle 8 und 9 bringen die Werte.

PIGMENTDEGENERATION	VERGLEICHSPERSONEN	
I+II+III (a und b)	I+II+III (a und b)	Gruppe
0,44	0,65	Mittelwert
0,06 $\pm$ 14 %	0,09 $\pm$ 15 %	$\pm$ 3 $\bar{8}$
0,38 - 0,50	0,56 - 0,74	Streubreite

Tabelle 8: Unterschiedliche Harnzinkausscheidung der Kranken im Vergleich zu den Gesunden.

Der signifikante Unterschied ist deutlich.

PIGMENTDEGENERATION	VERGLEICHSPERSONEN	
I+II+III (a und b)	I+II+III (a und b)	Gruppe
0,44	0,61	Mittelwert
0,06 $\pm$ 14 %	0,07 $\pm$ 12 %	- 3 $\bar{8}$
0,38 - 0,50	0,54 - 0,68	Streubreite

Tabelle 9: Unterschiedliche Harnzinkausscheidung der Kranken im Vergleich zu den Gesunden
- Ausreißer ausgeschlossen! (Nr. 129 / Nr. 132 - beide Personen haben Ausscheidungsmittelwerte über 1 mg Zink pro Tag.)

Auch hier deutlicher signifikanter Unterschied.

Die Mittelwerte der Punkte 1) bis 3) wurden aus den einzelnen Tagesharnzinkausscheidungen gebildet (auf S. 15 - 19 als "Zinkm. mg/24^h" bezeichnet).

Bei den folgenden Punkten 4) und 5) errechneten sich die Mittelwerte aus den einzelnen mittleren Tagesausscheidungen der verschiedenen Personen (auf S. 15 - 19 als "m bei 1 Pers." bezeichnet).

4. Vergleich aller Gesunder mit allen Kranken - die Ausscheidungen einer Person sind zuerst gemittelt! :
Auch hier ist die mittlere Ausscheidung der Vergleichs-

personen signifikant höher als die der an Pigmentdegeneration erkrankten Personen. Dasselbe gilt auch hier nach dem Ausschluß der beiden Ausreißer (Nr. 129 / Nr. 132). Die Tabellen 10 und 11 veranschaulichen den Sachverhalt.

PIGMENTDEGENERATION	VERGLEICHSPERSONEN	
I+II+III (a und b)	I+II+III (a und b)	Gruppe
0,44	0,62	Mittelwert
0,08 $\pm$ 19 %	0,13 $\pm$ 21 %	$\pm$ 3 $\overline{6}$
0,36 - 0,52	0,49 - 0,75	Streubreite

Tabelle 10: Unterschiedliche Harnzinkausscheidung der Kranken im Vergleich zu den Gesunden - die mittleren Tageszinkausscheidungen der einzelnen Personen ergeben die beiden Vergleichsmittelwerte.

Auch hier ein signifikanter Unterschied zwischen Erkrankten und Gesunden.

PIGMENTDEGENERATION	VERGLEICHSPERSONEN	
I+II+III (a und b)	I+II+III (a und b)	Gruppe
0,44	0,58	Mittelwert
0,08 $\pm$ 19 %	0,10 $\pm$ 17 %	$\pm$ 3 $\overline{6}$
0,36 - 0,52	0,48 - 0,68	Streubreite

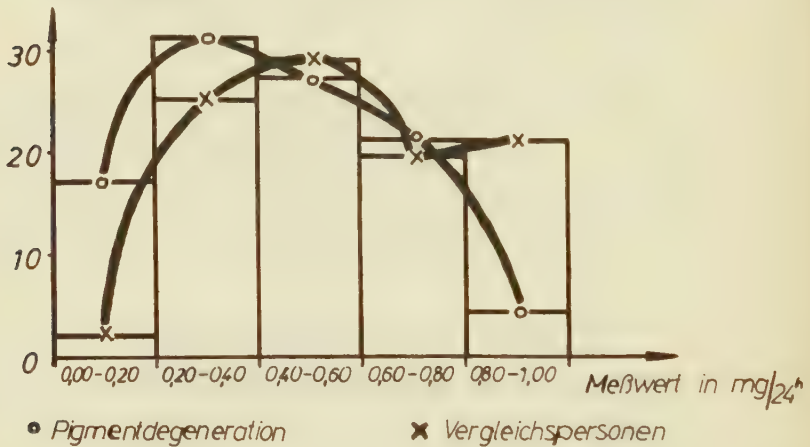
Tabelle 11: Unterschiedliche Harnzinkausscheidung der Kranken im Vergleich zu den Gesunden - die mittleren Tageszinkausscheidungen der einzelnen Personen (auf S.15 - 19 als "m bei 1 Pers." bezeichnet) ergeben die beiden in der Tabelle angeführten Vergleichsmittelwerte - die beiden mittleren Tagesausscheidungen der Ausreißer Nr. 129 und Nr. 132 sind ausgeschlossen.

Ein signifikanter Unterschied ist auch bei diesem Vergleich gegeben.

5) Verteilung der mittleren Tagesharnzinkausscheidungen der einzelnen Personen:

Auf Seite 37 sind die Mittelwerte der einzelnen Personen in Abhängigkeit vom Lebensalter graphisch dargestellt. Man kann sich damit einen schnellen Überblick über die Harnzinkausscheidungs-Verteilung verschaffen.

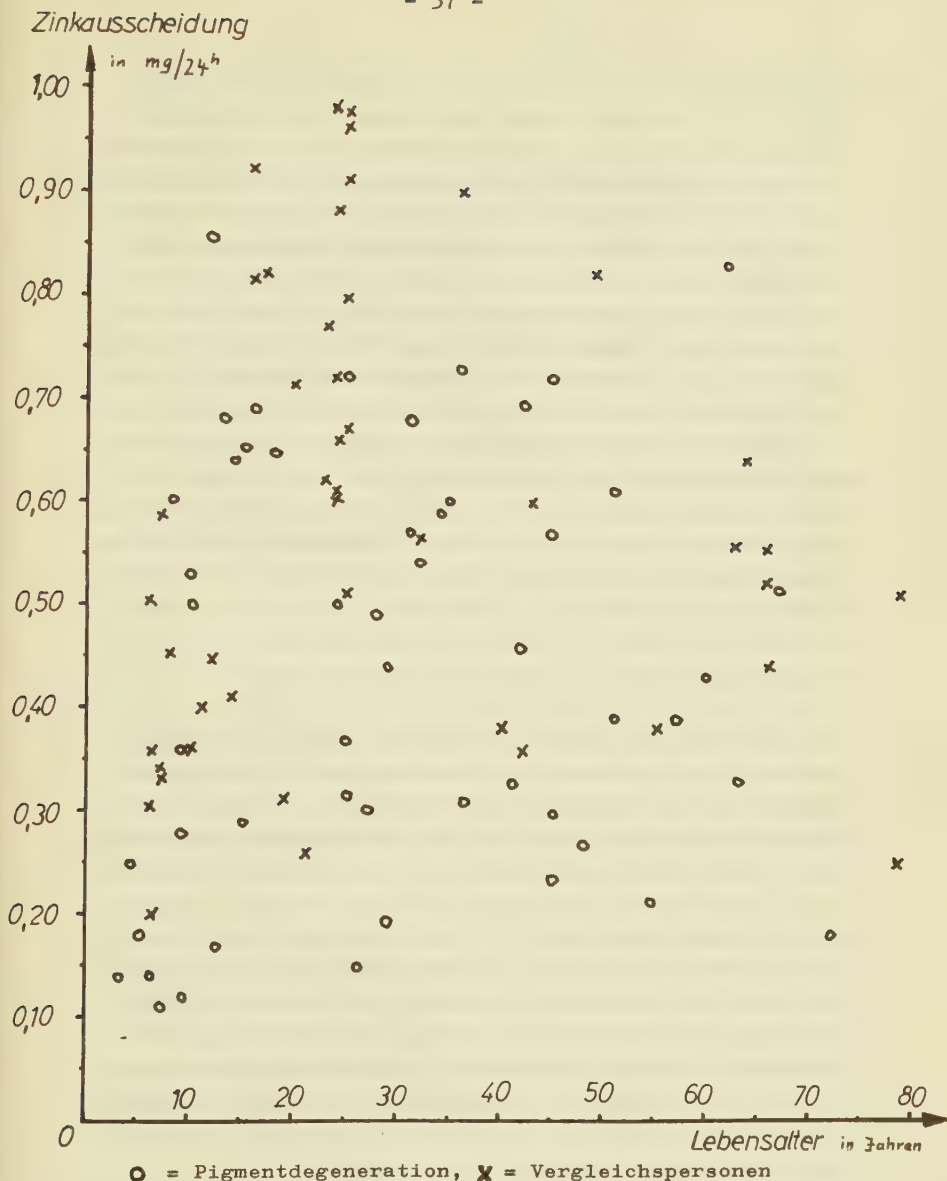
Anzahl in %



Die vorstehende Darstellung veranschaulicht die Ergebnisse von Seite 37:

Die prozentuale Verteilung der Harnzinkausscheidung, unterschieden zwischen Kranken und Gesunden, wird gezeigt.

Die Verteilung hat in beiden Fällen annähernd die Form einer Gauß'schen Glockenkurve. Die Häufigkeitsmaxima der Kranken und der Gesunden liegen an verschiedenen Stellen.



Zur Berechnung der Verteilung wurde das obige Feld in fünf Teile geteilt und die Anzahl von und bestimmt: 0-0,20 = 9 / 1 = 17%/2%; 0,20-0,40 = 16 / 12 = 31%/25%; 0,40-0,60 = 14 / 14 = 27%/29%; 0,60-0,80 = 11 / 9 = 21%/19%; 0,80-1,00 = 2 / 10 = 4%/21%. Das ist graphisch dargestellt auf S.36, wobei Pigmentdegeneration und Vergleichspersonen.

Ergebnis der Berechnungen

Unterteilte man die beiden zu vergleichenden Kollektive in kleinere Gruppen, so konnten signifikante Unterschiede nur in einzelnen Fällen gesichert werden. Anders verhielt es sich jedoch beim Vergleich aller Gesunder mit allen Kranken. Trotz unterschiedlicher Errechnung der Mittelwerte und der Streubreiten (Weglassen von Ausreißern / Mittelwertsbildung einmal aus allen Harnzinkausscheidungen ohne Berücksichtigung der Person, zum anderen aus den mittleren Tagesausscheidungen der einzelnen Personen) war die Tagesharnzinkausscheidung der Vergleichspersonen signifikant höher als die der Kranken mit Pigmentdegenerationen der Netzhaut. Die Fragestellung, die zu dieser Arbeit geführt hatte, nämlich ob die Pigmentdegeneration der Netzhaut zu Veränderungen in der Tagesharnzinkausscheidung führen würde, kann deshalb mit Ja beantwortet werden.

Folgerungen aus dem Ergebnis der Berechnungen

Nachdem nun Veränderungen in der Harnzinkausscheidung bei der Pigmentdegeneration der Netzhaut festgestellt werden konnten, wird als nächstes zu klären sein, wie sich der Blutzinkspiegel bei der Pigmentdegeneration verhält. Vergleichende Messungen des Zinkgehaltes im Kammerwasser dürften weitere Klarheit in das Problem bringen, jedoch meßtechnisch äußerst schwierig sein. Als nächster Schritt bietet sich dann die vergleichende Aufarbeitung der Bulbi von Kranken und Gesunden an, wozu ebenfalls nach Veraschung der einzelnen Augenteile die Atom-Absorptions-Spektrophotometrie zur quantitativen Zinkbestimmung verwendet werden kann. Danach müssen Zinkstoffwechsel und Zinkbindung im Körper genau untersucht werden, besonders in bezug auf das Auge.

Mit alledem könnte unter Umständen etwas Licht in die noch unklare Ätiologie der Pigmentdegeneration der Netzhaut gebracht werden.

Andere Überlegungen zur Ätiologie der Pigmentdegeneration

K o r n z w e i g und B a s s e n berichteten 1950 zum ersten Mal über einen Fall, der sich in einer Erythrozytenmißbildung im Sinne einer Stachelzellbildung, neurologischen Störungen und einer Pigmentdegeneration der Netzhaut bei Cöliakie-ähnlichen Erscheinungen in der Jugend äußert. Im Jahre 1961 beschrieben M i e r und Mitarb. den fünften Fall dieses Syndroms. Sie konnten erhebliche Stoffwechseldefekte nachweisen. Zahlreiche Fermente zeigten pathologische Werte. S i n g e r und Mitarb. (1952) gaben der Stachelzellbildung den Namen Acanthocytose. Wie F r é z a l und Mitarb. (1961) sowie auch S a l t und Mitarb. (1960) feststellen konnten, ist mit den Symptomen der Acanthocytose und der Pigmentdegeneration eine Beta-Lipoproteinämie verbunden. Dies führte W o l l e n s a k (1962) zu der Überlegung, daß vielleicht bei vielen Kranken mit Pigmentdegeneration der Netzhaut eine Beta-Lipoproteinämie bestehen könnte. Deshalb wurden die Sera von 15 Kranken papier- und immunoelektrophoretisch untersucht. Bei 13 Sera konnte keine Besonderheit festgestellt werden, zweien jedoch fehlte die Beta-Lipoproteinfraktion, wobei aber ein möglicher Versuchsfehler nicht sicher ausgeschlossen werden konnte.

Eine Unterstützung erfährt die Überlegung von W o l l e n s a k durch die Untersuchungen im Serum Pigmentdegeneration-Erkrankter, die B a l l i k und F á b r y o v a 1960 an 25 Patienten ausgeführt hatten. Unter anderem nämlich waren die Beta-Lipoproteide erhöht. Im allgemeinen jedoch lagen keine größeren quantitativen oder qualitativen Anomalien der Serumproteine vor.

Vielleicht ist auch auf diesem Wege über die Beta-Lipoproteinveränderungen die weitere Klärung der Ätiologie

der Pigmentdegeneration möglich bzw. vielleicht bestehen Zusammenhänge zwischen den eben genannten Veränderungen und denen der Harnzinkausscheidung. Sicher dürfte sein, daß keine einheitliche Ätiologie vorliegt.

Z u s a m m e n f a s s u n g

- 1) Von 52 Kranken mit Pigmentdegeneration der Netzhaut wurden 115 Tagesurine mit 111 Tagesurinen von 48 Gesunden verglichen. Es sollte geprüft werden, ob die Erkrankten eine veränderte Tagesharnzinkausscheidung haben.
- 2) Beim Vergleich der Gesunden- mit den Krankenkollektiven konnte ein signifikanter Unterschied gesichert werden. Die mittlere Harnzinkausscheidung in 24 Stunden bei den Kranken ist signifikant geringer als bei den Gesunden.
- 3) Eine Differenzierung der verschiedenen Formen der Pigmentdegeneration war aufgrund der Zinkausscheidungswerte nicht möglich.
- 4) Über die Harnzinkausscheidung läßt sich sagen, daß sie wahrscheinlich nicht von der Nahrung abhängt, daß ein Geschlechtsunterschied nicht sicher besteht (jedoch scheiden Männer im Mittel etwas mehr aus als Frauen), und daß auch eine Altersabhängigkeit nicht gesichert werden kann (jedoch wird im mittleren Lebensalter mehr Zink ausgeschieden als in der Kindheit und im Alter).
- 5) Die eigenen Messungen mit dem Atom-Absorptions-Spektrographen ergaben bei 111 Tagesurinen von 48 gesunden Personen beiderlei Geschlechts und jeden Alters eine mittlere Harnzinkausscheidung von $0,65 \text{ mg} \pm 0,09 \text{ mg}$, d. h. die Mittelwerte streuen von $0,56 \text{ mg}$ bis $0,74 \text{ mg}$.

L i t e r a t u r

- (1) Aliev, A.Z. : Variation in the level of zinc in the blood of patients with infectious hepatitis - Nauchn. Tr. Uchenykh i Prakt. Vrachei Uzbekistana 1963 (4), 18 - 20
- (2) - : The zinc concentration in blood and urine of patients with infectious hepatitis - Materialy 2-go (Vtorogo) Soveshch. po Klinich. Biokhim. Infekts. Bolezni i Simpoziuma po Klinich. Biokhim. Bolezni Pecheni, Riga, Sb. 1963, 161 - 2

ATOMIC ABSORPTION NEWSLETTERS:

- (3) No. 14, 1,/ Kahn, H.L. :
Model 303 AAS - (August 1963)
- (4) No. 16 : A bibliography to applications of AAS
(Okt. 1963)
- (5) No. 17 : The determination of trace metals in blood and urine by AAS (Jan. 1964)
- (6) No. 24, 15/ Slavin, W. (Perkin-Elmer Corp., Norwalk, Connect.) :
AA-instrumentation and technique.
A review - (Sept. 1964)
- (7) ASS im mediz. und biolog. Labor - Analysentechnische Berichte vom Bodenseewerk Perkin-Elmer
- (8) Auerbach, S. : Zinc content of plasma, blood, and erythrocytes in normal subjects and in patients with Hodgkin's disease and various hematologic disorders - J.Lab.Clin.Med. 65 (4), 628 - 37 (1965)
- (9) Babel, J. : L'action du dithizone sur la rétine du Ziv.
lapin - Experientia 13, 122 (1957)
- (10) Balik, J. : Some metabolical values in patients Fábryová, D. suffering from tapeto-retinal degen., - Prag, Sborn.lék. 62, 225 - 29 (1960)
- (11) Borisenko, A.M.,:The content of Cu, Zn, and Fe in the Borisenko, V.A. blood of individuals frequently donating blood - Probl.Gematol. i Pereliv. Krovi 10(1), 50 - 52 (1965), in Russisch

- (12) Bowness, J.M., : Distribution of copper and zinc
Morton, R.A., in Mammalian eyes: occurrence of
Shakir, M.H., metals in melanin fractions from
Stubbs, A.L. eye tissues - Biochem. J. 51,
521 (1952)
- (13) Bowness, J.M., : Distribution of copper and zinc
Morton, R.A. in the eyes of freshwater fishes and
frogs: occurrence of metals in mel-
anin fractions from eye tissue -
Biochem. J. 51, 550 (1952)
- (14) Butturini, U., : Diabete de Dithizone: Aspetti
Grignolo, A., Metabolici, Oculari ed Istologici -
Baronchelli, A. Gior.clin.med. 342, 1253 (1953)
- (15) Craig, F.A., : Distribution in blood and excretion
Siegel, E. of zinc-65 in man - Proc.Soc.Exptl.
Biol. Med. 104, 391 - 4 (1960)
- (16) De Concillis, U. : Alterazioni Oculari Istologiche et
Metaboliche in Ratti e Dieto Priva
di Zinco - Arch. ottal. 61, 505
(1957)
- (17) De Nicola, P. : Clinical physiopathology of serum
zinc - Medicina (Parma) 8, 1 - 31
(1958)
- (18) Drinker, K.R., : J. biol. Chem. 72, 375 (1927)
Fehnel, J.W.,
Marsh, M.
- (19) Dubika, T.L. : Content of zinc in the blood and
sexual maturity - Vestgi Akad.
Navuk Belarusk, SSR, Ser. Biyal-
Navuk 1964(3), 138 - 9, in Russisch
- (20) Frézal, J., : L'acanthocytose. Ses rapports
Druez, G., avec l'absence congénitale de
Lamy, M., bête-lipoprotéines - La presse
Polonovski, J., médicale, 34, 1546 - 48 (1961)
Rey, J.
- (21) - : L'absence congénitale de bête-lipo-
proteines - La presse médicale, 33,
1511 - 14 (1961)
- (22) Fuwa, K., : The physical basis auf analytical
Vallee, B.L. atomic absorption spektrometry -
Anal. Chem. 35, 942 (1963)
- (23) Fuwa, K., : Determination of zinc in biological
Pulido, P., materials by atomic absorption
McKay, R., spectrophotometry - Anal. Chem. 36,
Vallee, B.L. 2407 - 11 (1964)
- (24) Galin, M.A., : Ocular zinc concentration - Invest.
Namo, H.D., Ophthalmol. 1, 142 - 8 (1962)
Hall, Th.

- (25) Inamoto, K. : Radiographic contrasting of pancreas. Distribution of zinc-65 in pancreas - Nippon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi 23 (Jan), 1145 - 9 (1964), in Japan.
- (26) Karlinskii, V.M.: Serum and urine zinc content in chronic liver diseases - Terapevt. Arkh. 37(1), Roomere, P.A. 93 - 100 (1965), in Russisch
- (27) Keller, H. : Die Darstellung von Zink-65-markierter Carboanhydrase - Ztschr. physiol. Chem. 320, 21 (1960)
- (28) Kornzweig, A.L.,: Malformation of the erythrocytes in a Bassen, F.A. case of atypical retinitis pigmentosa - Blood 5, 381 (1950)
- (29) Koropov, V.M., : Metabolism in the maternal and fetal Bitsenko, V.A. organism in normal and pathological conditions - Veterinariya 38, No 12, 40 - 3 (1961)
- (30) Krainick, H.G.,: Zink im Harn bei juvenilem Diabetes Mueller - Hill, B.mellit. und bei Ketonämie - Klin. Struwe, F.E. Wochenschrift 39, 1132 - 7 (1961)
- (31) Kurus, E. : Über den histochemischen Nachweis von Zink als Spurenelement im Auge des Menschen - Klin. Monatsblatt der Augenheilk. 134, 338 - 50 (1959)
- (32) Kvirikadze, N.A.: Chemical form of Mn, Pb, Cu, Ag, Zn, Ti, and Ni in malignant tumors of the urinary bladder - Soobshch. Akad. Nauk Cruz. SSR 35(3), 579 - 86 (1964) in Russisch
- (33) Leiner, M., : Naturwissensch. 29, 763 (1941) Leiner, G.
- (34) - : Biolog. Zbl. 62, 119 (1942)
- (35) - : Biolog. Zbl. 64, 293 (1944)
- (36) Lindshog, S., : Reversible dissociation of zinc in Kalmstrom, B.G. carbonic anhydrase - Biochem. Biophys. Res. Commun. 2, 213 (1960)
- (37) Lisun - : Manganese, copper, and zinc in patients Lobanova, V.P. with diabetes - Zdravookhr. Belorussii 1963(4), 49 - 53
- (38) Lo, M.-C. : Clinical application of diphenylthiocarbazon (dithizone) in carcinoma of the prostate - Cand. M.A.J. 82, 1203 (1960)

- (39) Lo, M-C, : Some effects of dithizone on the
Hall, T., canine prostate - Cancer 13, 401
Whitmore, W.F., Jr. (1960)
- (40) Malmström, G. : Determination of zinc in biological
(Institute of Bio- materials - Methods of Biochemical
chem., University Analysis, Volume III, 327 - 352
of Uppsala) (1956) - Edited by David Glick
- (41) Mari, G., : Zinc in serum and urine; functional
Calandra, P. and liver biopsy data in a group of
hepatic patients - Minerva Med. 54,
145 - 48 (1963)
- (42) Maske, H., : Naunyn. Schmiedeberg's Arch. exp.Path.
Wolff, H., Pharmak - 216, 440, 457 (1952)
Stämpfli, B.,
Baumgarten, F.
- (43) Maske, H. : Experientia (Basel) 11, 122 (1955)
- (44) - : Diabetes 6, 335 (1957)
- (45) Mayo, A.G. : The interaction of zinc with blood
proteins studied with zinc-65 and
chelating agents - Anales Inst.
Invest. Vet. (Madrid) 12, 11 - 45
(1962)
- (46) McCance, R.A., : Absorption and excretion of zinc -
Widdowson, E.W. Biochem. J. 36, 392 (bzw. 692?)
(1942)
- (47) Mier, M., : Acanthocytosis, pigmentary degene-
Schwartz, S.O., ration of the retina and ataxic neu-
Boshes, B. ropathy: a genetically determined
syndrome with associated metabolic
disorder - Blood 16, 1586 - 1608
(1961)
- (48) Müller, G. : Wirkung von Zink bei ungehemmter
Hefe-Aldolase - Hoppe-Seyler's
Zeitschr. für physiol. Chemie,
333, 246 (1963)
- (49) Nagasawa, Kakuma, : The deposition of zinc-65 in the
Nakayama, G. tissue - Eisei Shikenjo Hôkoku
No 75, 7 - 13 (1957)
- (50) Obayaski, K. : Zinc metabolism in patients with
malignant tumors. Amounts of zinc in
tumor tissue, blood and urine -
Nippon Geka Hôkan 28(2), 499 - 515
(1959)
- (51) Okamoto, K. : Transactiones Soc. pathol. Japon,
32, 99 (1942)
- (52) - : Transactiones Soc. pathol. Japon,
33, 247 (1943)

- (53) Ortega Ortega, Nelly (Santiago) : Determination of zinc in blood and in urine in normal and in patholog. cases - Univ.Chil., fac.quim.y farm., Teris quim. farm. 5, 217 - 24 (1953) mit deutscher Zusammenfassung
- (54) Rechenberger, J. : Urinausscheidung von Zink bei Nephrose - Deut. Z. Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten 18, 178 - 83 (1958)
- (55) Ricci, A., Diotallevi, M. : Sull'effetto dell'intossicazione da ditizione nella retina di rana - Rass. ital. Ottal. 30, 35 - 42 (1961)
- (56) Russanow, E., Balevska, P. : Distribution of trace elements in serum proteins - Izv. Inst. Fiziol. Bulg Akad. Nauk 8, 201 - 7 (1964) in Bulgarisch
- (57) Saakashvili, T. G. : Chemical form of manganese, copper, and zinc in human prostate gland - Soobshch. Akad. Nauk Gruz. SSF 37(1), 73 - 6 (1965) in Russisch
- (58) Salt, H.B., Wolff, O.H. : On having no beta-Lipoprotein. A syndrome comprising beta-lipoproteinemia, acanthocytosis, and steatorrhea - The Lancet (13. Aug. 1960)
- (59) Scandellari, C., Cotne, N. : Zinc metabolism studied with zinc-65. I Kinetics of zinc-65 in normal rabbits - Acta Isotopica 3(1), 71 - 84 (1963)
- (60) Schleser, F. H. : Atom-Absorptions-Spektrophotometrie - Zeitschr. für Instrumentenkunde 73, Heft 2 (1965)
- (61) Schmidt, J.G.H., Wolff, H.P., Althaus, G., Knedel, M. : Untersuchungen mit Zink-65 über die Bindung des Zinks an Serumweißkörper - Ztschr. f. ges. exper. Med., Bd. 127, 362 - 8 (1956)
- (62) Scott, D.A., Fisher, A.M. : Biochem. J. 29, 1048 (1935)
- (63) Singer, K., Fisher, B., Perlstein, M.A. : Blood 7, 577 (1952)
- (64) Sklopak, T.V. : Chemistry of the cristalline lens in the normal and patholog. states. II chemical elements in the blood and cristalline lenses of patients with catarakt - Oftal'mol. Zh. 17, No 6, 347 - 51 (1962)

- (65) Sklopak, T.V. : Peculiarities of cristalline lens chemistry, usual and pathol. - Oftal'mol Zh. 17, No 5, 273 - 6 (1962)
- (66) Smit, Z. M. : S. African J. Lab. Clin.Med. 8, (Prebria) 59 - 62 (1960)
- (67) Souci, S.W., : Handbuch der Lebensmittelchemie Fachmann, W., von H. Langendorf, I, 150 - 9 Kraut, H. (1965)
- (68) Spencer, H., : Metabolism of zinc-65 in man - Rosoff, B. Radiation Rs. 24(3), 432 - 45 (1965)
- (69) Sullivan, J.F., : The zinc content of pancreatic O'Grady, J. secretion - Gastroenterology 48(4), 438 - 43 (1965)
- (70) Suzuki, K. : Mineral metabolism. V. Endogenous excretion of minerals Cu, Fe, Mn, Zn - Eiyogaku Zasshi 18, 255 - 60 (1960)
- (71) Szmigielski, S., : The histochemical study of zinc Litwin, J. content in granulocytes in normal adults and in hematologic disorders - Blood 25(1), 56 - 62 (1965) in Engl.
- (72) - : Zinc in human physiology and pathology. A review - Postepy Hig. Med. Doswiadczalnej 18(4), 613 - 35 (1964) in Polnisch
- (73) Tanford, : J. Am. chem. Soc. 76, 2163, 2170 Epstein (1954)
- (74) Taru, Seichiro : Zinc metabolism.II. Effect of the (Osaka) diabolic state on zinc metabolism: an experimental aspect. III. ... : a clinical aspect - Endocrinol. Japan 10(1), 1 - 8 (1963)
- (75) Valle, B.L. : Metal and enzyme interactions: correlation of composition, function, and structure, in: Boyan, P.D. / Lardy, H. / Mysbach, K. / editors: The enzymes, ed. 2, New York (1960) Academic Press, Inc., Vol. 3, pp. 225 - 276
- (76) Vallee, B.L. : Biochemistry, physiology, and pathology of zinc - (Washington) Physiology reviews 39, 443 - 90 (1959)

- (77) Ventura, S.: Clinical significance of serum zinc.
II. Normal serum zinc level - Boll. Soc.
ital. ematol. 3, 485 - 8 (1955)
- (78) Walters, P.: Anaerobic glykolysis in rats affected with
T. retinitis pigmentosa. Its significance in
relation to various forms of primary pig-
ment. deg. of the retina - Brit. J. Ophth.
43, 686 - 96 (1959)
- (79) Weitzel, G.: Ztschr. f. physiol. Chem. - Hoppe - Seyler,
Fretzdorff 292, 221 (1953)
- (80) - : Zink und Insulin im Pankreas von Knochen-
u.a. fischen - Hoppe - Seyler's Ztschr. f.
physiol. Chem., 295, 83 (1953)
- (81) - : Zink im Tapetum lucidum - Hoppe - Seyler
u.a. 296, 19 (1954)
- (82) - : Struktur der im Tapetum lucidum von Hund
u.a. und Fuchs enthaltenen Zinkverbindungen -
Hoppe - Seyler 299, 193 (1955)
- (83) - : Zink im Augenhintergrund des Seehundes -
u.a. Hoppe - Seyler 304, 1 (1956)
- (84) Weitzel, G.: Vergleich der Einwirkung von Zink, Persauer-
Buddecke, E. stoff und Alkylierungsmitteln auf Ascites -
Zellen - Hoppe - Seyler 323, 14 (1961)
- (85) Weiss, J. : Central nervous regulation of the function
of A-cells of the pancreas in the albino
rat. I.-A-cell zinc of the rat after ad-
renalektomy and insulin charge - Endo-
krinologie 47(3/4), 183 - 92 (1965)
- (86) Willis, J.B.: Atomic absorpt. spektros. - Proc. Roy. Austr.
Chem. Inst. 1962, S. 245
- (87) - : Determination of lead and other heavy metals
in urine by atomic abs. spektr. - Anal. Chem.,
Vol. 34, No 6, S. 614 - 7 (1962)
- (88) Wirth, A., : The effect of dithizone on rabbit retina -
Quaranta XVIII concil. ophthal. Belgica (1958)
S. 648 - 50
- (89) Wolff, H. : Untersuchungen über die Bestimmung von Zink
mit Dithizon in biologischen Präparaten -
Biochem. Z., 325, 267 - 79 (1954)

- (90) Wollensak, J. : Persönliche Mitteilung 1967
(über eine nicht veröffentlichte
Untersuchung aus dem Jahre 1962)
- (91) Yagovdik, N.Z. : The content of trace elements in
the human skin in relation to age -
Vestsi Akad. Nauk Belarusk. SSR,
Ser. Biyal. Navak 1964⁽³⁾, 93 - 7
-

Meinem verehrten Doktorvater,

Herrn Privatdozenten Dr. med. J. W o l l e n s a k ,

danke ich herzlich für die Stellung des Themas,
seine wertvollen Anregungen und die stete
Anteilnahme bei der Durchführung dieser Arbeit.

L e b e n s l a u f

Am 24. November 1942 wurde ich, Horst Martin Brunner, als Sohn des Lehrlingsausbilders Luitpold Brunner und seiner Ehefrau Elisabeth Brunner, geb. Leykauf, zu Nürnberg geboren.

Nach fünf Klassen Volksschule besuchte ich von 1953 bis 1962 das Naturwissenschaftliche Gymnasium Martin-Behaim (früher Wölckern-Oberrealschule) zu Nürnberg, an dem ich im Juni 1962 die Reifeprüfung ablegte.

Im Wintersemester 1962/63 schrieb ich mich an der Friedrich-Alexander Universität Erlangen-Nürnberg zum Studium der Medizin ein. Nach dem vorklinischen Studium von fünf Semestern erhielt ich im März 1965 das Zeugnis über die ärztliche Vorprüfung.

Nach einem Fachsemester im Sommer 1965 an der Universität Hamburg setzte ich das klinische Studium an der Friedrich-Alexander Universität Erlangen-Nürnberg fort.

Hier legte ich nach dem 11. Studiensemester vor dem Prüfungsausschuß am 23.7.1968 das Staatsexamen ab.

.....
(Horst Martin Brunner)

OFFSETDRUCK BÖHLER

87 WÜRZBURG · WIRSBERGSTRASSE 10